

EKG-VERÄNDERUNGEN
UND KARDIALE RISIKOFAKTOREN
BEI DIABETISCHER STOFFWECHSELLAGE
Eine Prävalenzstudie
bei hospitalisierten psychisch Kranken

Josef Gg. Fischer

1970

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

Aus dem Institut für die Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. G.Schimert

Ekg-Veränderungen und kardiale Risikofaktoren bei diabetischer
Stoffwechsellage

Eine Prävalenzstudie bei hospitalisierten psychisch Kranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef Gg. Fischer
aus
Grainau

Jahr
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. H.Schwalb

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.G.Schimert

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.10.1978



EKG - VERÄNDERUNGEN UND KARDIALE RISIKOFAKTOREN BEI DIABETISCHER STOFFWECHSELLAGE

Eine Prävalenzstudie bei hospitalisierten psychisch Kranken

Einleitung

Ebenso wie sich bei Diabetikern häufiger atherosklerotische Krankheitsbilder finden als bei Nichtdiabetikern (11d, 12, 32b), so sind auch pathologische Ekg-Befunde im allgemeinen, oder solche, die im besonderen als Zeichen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) gelten dürfen, bei ihnen häufiger anzutreffen (10, 22, 29, 23a, 47). Ohne klinische Symptome einer KHK ist es besonders unsicher, die Wertigkeit solcher Veränderungen zu beurteilen oder eine Aussage über die sie verursachenden Faktoren zu machen. Da der Diabetes mellitus häufig mit anderen kardialen Risikofaktoren wie z.B.Hypertonie, erhöhten Blutlipidspiegeln oder Übergewicht verbunden ist, die für solche pathologischen Ekg-Befunde verantwortlich sein können, blieb bisher die Frage offen, ob der Diabetes selbst oder jene anderen assoziierten Faktoren hierfür von größerer Bedeutung sind.

Diese Frage steht im Mittelpunkt der vorliegenden Untersuchung, wobei die Häufigkeit verschiedener Ekg-Veränderungen nicht nur bei manifesten, sondern auch bei präklinischen Diabetikern und Personen mit Blutzuckergrenzwerten mit der bei sicheren Nichtdiabetikern verglichen wird. Was die Bedeutung der so häufig mit einem Diabetes vorhandenen anderen kardialen Risikofaktoren anbetrifft, beschränken sich die Betrachtungen auf relativ koronarspezifische Ekg-Zeichen.

Im Rahmen einer von unserem Arbeitskreis durchgeführten Prävalenz- und Inzidenzstudie über kardiale Risikofaktoren bei hospitalisierten psychisch Kranken (37a+b+c) bot sich die Gelegenheit, diese Fragestellung an einem größeren Untersuchungsgut zu prüfen, das sich in besonderem Maße durch eine höhere Prävalenz von Übergewicht und diabetischen Stoffwechselstörungen auszeichnet.

Untersuchungsgut

1727 dauerhospitalisierte psychiatrische Patienten in 8 Kranken- und Pflegeanstalten Deutschlands wurden dabei im Zeitraum von 2 Jahren untersucht.

Es handelte sich um 867 Männer und 860 Frauen im Alter von 40-69 Jahren. Die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer betrug 15,7 Jahre.

Schizophrenien und Oligophrenien stellten das Hauptkontingent der psychiatrischen Diagnosen bei diesen hospitalisierten Patienten dar. Eine größere Gruppe bildeten noch die organischen Psychosen, während Depressionen und andere psychische Störungen in diesem Untersuchungsgut nur wenig in Erscheinung traten. Die Verteilung der Krankheitsbilder auf die Alters- und Geschlechtsgruppen zeigte keine vollkommene Homogenität.

Untersuchungsmethoden

Neben einer standardisierten Anamnese bezüglich der subjektiven Symptomatik sowie der körperlichen Aktivität und wiederholter Blutdruckmessung wurde von jedem Patienten ein Elektrokardiogramm aufgezeichnet. Es wurde in Ruhe, sofort nach Beendigung eines doppelten Stufentests nach

Master und 3 Minuten nach Belastungsende abgeleitet. Es umfaßte die Standard-Extremitäten-Ableitungen, die unipolaren Extremitätenableitungen und die unipolaren Brustwandableitungen V_2 , V_4 und V_6 , in einzelnen Fällen, soweit es die genauere Klärung eines Befundes erforderte, auch zusätzliche Ableitungen. Der Belastungstest konnte in 1591 Fällen durchgeführt werden. Wegen schwerer Veränderungen im Ruhe-Ekg oder klinischer Kontraindikationen wurde bei 135 Patienten auf das Belastungs-Ekg verzichtet. Soweit die Verordnung von Psychopharmaka notwendig war, erfolgte sie mehrere Stunden vor der Untersuchung. Herzglykoside waren bei den meisten Patienten 14 Tage vor der Untersuchung abgesetzt worden. Nötigenfalls wurde nach weiterer Therapieunterbrechung nochmals das Ekg kontrolliert oder ein Nitroglycerin-Test durchgeführt, um Glykosid-effekte ausschließen zu können. Die Beurteilung der Ekg erfolgte immer durch denselben Auswerter. An einem anderen Tage wurden nüchtern Blutuntersuchungen zur Bestimmung des Cholesterins (Methode nach D.Watson, Clin. chem.Acta 5(1960) 637), der Triglyzeride (Methode nach M.Eggstein, Klin. Wschr.44(1966) 267, F.H.Kreutz, Klin. Wschr.44(1966) 262 und F.H. Schmidt u.Mitarb., Z.klin.Chem. 6(1968) 156) und des Blutzuckers (Kapillarblut, GOD-Perid-Methode nach W.Werner, Rey und H.Wielinger, Z.analyt. Chem.252(1970) 224) vorgenommen. Psychopharmaka wurden an diesem Tage vor der Untersuchung nicht verabreicht. Zur Prüfung der Glukosetoleranz wurde bei diesen Patienten die 50g-Dosis gewählt wegen der besseren Verträglichkeit. Aus technischen Gründen konnte nur der 60-Minuten-Wert nach Belastung bestimmt werden. Mit diesem Test konnten selbstverständlich nicht alle präklinischen Diabetiker erfaßt werden.

Kriterien

Elektrokardiogramm

I. Pathologisches Ekg im allgemeinen .

Die Klassifizierung "pathologisches Ekg" schließt alle Ekg-Merkmale in den Kategorien I-VIII des Minnesota-Codes (2b) ein.

II. Spezifische Veränderungen nach Stamler

Diese Veränderungen nach Stamler (42) schließen folgende spezifische Ekg-Veränderungen ein: Abnorme Q-Zacken und QS-Bilder (Zeichen für alten Infarkt), abnorme Achsenabweichungen (überdrehter Linkstyp), Linkshypertrophie, Schenkelblock (QRS 0,12"), ST-Senkung 1 mm, T-Negativität, partieller und totaler AV-Block, absolute Arrhythmie, multilokuläre und salvenförmige Extrasystolen in Ruhe und/oder nach Belastung.

III. Ekg-Zeichen einer koronaren Herzkrankheit nach Epstein

Es wurde dabei die von Epstein und Mitarbeitern (11c und d) vorgeschlagene Klassifizierung des Ekg verwendet:

Klasse I (wahrscheinliche KHK) umfaßt höhergradige Q-Veränderungen (Code-Nr. I.1. und I.2.), totalen AV-Block (VI.1.) und Linksschenkelblock (VII.1.)

Klasse II (wahrscheinliche KHK) umfaßt über 1mm negative T-Wellen in Abwesenheit einer Linkshypertrophie (V.1. und V.2., in Abwesenheit von III.1.) und horizontale oder deszendierende ST-Senkungen über 1mm (IV.1.)

Die Patienten dieser beiden Klassen wurden für die folgenden Untersuchungen zusammengefaßt in der Kategorie Epstein I+II.

Übergewicht

Nur ein relatives Körpergewicht $>130\%$ bezogen auf die körperhöhen-spezifischen Normalgewichte nach der Broca'schen Regel wurde hier als Übergewicht gewertet. Es handelt sich also um eine Adipositas erheblichen Grades.

Hypercholesterinämie

Als Risikofaktor wurde ein Cholesterinwert $>259 \text{ mg\%}$ betrachtet.

Hypertriglyzeridämie

Triglyzeridspiegel $>169 \text{ mg\%}$ wurden als Risikofaktor bewertet.

Hypertonie

Nach den Empfehlungen der WHO wurden Werte von systolisch >159 und/oder diastolisch $>94 \text{ mm Hg}$ als Hochdruck gewertet.

Medikamentös behandelte Hypertoniker wurden in jedem Fall zu dieser Hypertoniegruppe gezählt.

Diabetes

Es werden 6 Blutzuckerklassen unterschieden:

Klasse I : Blutzuckerwert nüchtern $<100 \text{ mg\%}$
und 1 Stunde nach Belastung
mit 50 g Glukose $<160 \text{ mg\%}$

Klasse II : Blutzuckerwert nüchtern $<100 \text{ mg\%}$
und nach Belastung $160-220 \text{ mg\%}$
also grenzwertig.

Klasse III: Blutzuckerwert nüchtern $100-130 \text{ mg\%}$
(Grenzwert)
und nach Belastung $160-220 \text{ mg\%}$
(Grenzwert).

Klasse IV : Blutzuckerwert nüchtern ≤ 130 mg%
und nach Belastung > 220 mg%.
(präklinischer Diabetes).

Klasse V : Blutzuckerwert nüchtern > 130 mg%
(manifeste Diabetes).

Klasse VI : Medikamentös behandelte Diabetiker:
Es fanden sich keine Patienten, die einen
Blutzuckerwert nüchtern $100-130$ mg% und nach
Belastung < 160 mg% hatten.

Was weitere Einzelheiten der Untersuchungsmethodik anbe-
trifft, darf auf die bereits erfolgte Darstellung von
Schwalb (37a und b) verwiesen werden.

Auswertungsmethodik

Die statistische Auswertung erfolgte im Dialogverfahren
(System SAVOD) an einem Datenendgerät. Es wurden zweidi-
mensionale Kontingenztafeln erstellt, wobei wegen der
etwas ungleichen Altersverteilung in beiden Geschlechtern
und der damit möglicherweise verbundenen Beeinflussung
der Häufigkeit von Risikofaktoren für das Alter standar-
disiert wurde.

Ergebnisse

Tabelle 1a zeigt für männliche Patienten die Verteilung
auf verschiedene Blutzuckerklassen und zwar nach Alters-
klassen getrennt, sowie daneben für die Grundgesamtheit.
Tabelle 1b zeigt dieselbe Klassifizierung für die weib-
lichen Patienten.

Auffallend ist die Zunahme der Häufigkeit des präklini-
schen Diabetes in den höheren Lebensaltern, wobei bei den
Frauen die Gesamthäufigkeit mit 11,2% höher liegt als bei
den Männern mit 9,1%. Faßt man die manifesten und behan-

delten Diabetiker in einer Klasse zusammen, so nimmt deren Häufigkeit bei den Männern erst bei den 60-Jährigen und Älteren zu, während bei den Frauen eine Zunahme der Häufigkeit in jeder Altersdekade zu beobachten ist. Bei den 50-59-Jährigen liegt diese Häufigkeit mit 9,4% bei den Frauen doppelt so hoch wie bei den Männern mit 4,7%. Völlig normale Blutzuckerwerte kommen bei Frauen und Männern in der jüngsten Altersklasse etwa gleich häufig vor, in den beiden höheren Altersklassen bei den Frauen jeweils etwa um 5% seltener als bei Männern.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß sowohl ein präklinischer als auch ein manifester oder behandelter Diabetes bei den untersuchten Frauen etwas häufiger vorkommt als bei den Männern.

Wie die Tabellen 1a und 1b zeigen, ist die Häufigkeit des manifesten und behandelten Diabetes in den verschiedenen Altersklassen zu gering, als daß bei den weiteren Untersuchungen die Bedingungen für die Gültigkeit des χ^2 -Tests erfüllt wären. In den folgenden Tabellen ist also die Einteilung in Altersklassen verlassen worden und die Blutzuckerklassen II und III sowie V und VI wurden jeweils zu einer Gruppe zusammengefaßt. Das Durchschnittsalter liegt bei den Männern bei 57,2 Jahren, bei den Frauen bei 59,7 Jahren.

Als Nächstes interessiert die Frage, ob und wenn ja, welche Zusammenhänge zwischen Blutzuckerspiegel und dem Auftreten anderer Risikofaktoren für das Entstehen der koronaren Herzkrankheit (KHK) bestehen.

Tabelle 2 zeigt folgende Untersuchungsergebnisse:

Risikofaktor Hochdruck

Wie schon von Schwalb (37b) dargestellt, zeigt sich auch

hier, daß der Risikofaktor Hypertonie bei den untersuchten Frauen häufiger vorhanden ist als bei den Männern. In jeder Blutzuckerklasse ist Hypertonie bei Frauen etwa um 50% häufiger als bei Männern. Bei beiden Geschlechtern nimmt die Häufigkeit einer Hypertonie mit der Schwere der Blutzuckerregulationsstörung kontinuierlich zu.

Risikofaktor Cholesterin

Bei den Männern zeigt sich hier ein ähnliches Verhalten wie für die Hypertonie. Mit zunehmender Schwere der Blutzuckerregulationsstörung trifft man häufiger auf den Risikofaktor Cholesterin. Frauen haben in allen Blutzuckerklassen wesentlich öfter erhöhte Cholesterinspiegel als Männer. Auffallend ist, daß bei Frauen schon Blutzuckergrenzwerte äußerst häufig mit erhöhten Cholesterinspiegeln einhergehen, nämlich in 44,8% aller Fälle.

Risikofaktor Triglyzeride

Bei beiden Geschlechtern zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der Häufigkeit erhöhter Triglyzeridspiegel mit der Schwere der Glukoseregulationsstörung. Sie ist bei männlichen manifesten oder behandelten Diabetikern zweimal so hoch wie bei Patienten mit normalem Blutzucker, bei weiblichen Diabetikern sogar um das 2,5-fache höher. Während bei den Patienten mit normalen Blutzuckerwerten nahezu kein Geschlechtsunterschied besteht, zeigen in allen anderen Blutzuckerklassen Frauen etwas häufiger erhöhte Triglyzeridspiegel als Männer.

Risikofaktor Übergewicht

Starkes Übergewicht ist bei Frauen in allen Blutzuckerklassen wesentlich häufiger vorhanden als bei Männern. Bei den männlichen Patienten zeigt sich mit steigenden

Blutzuckerspiegeln eine stetige Häufigkeitszunahme des Übergewichts. Wir finden Übergewicht bei Patientinnen mit normalem Blutzucker gleich häufig wie in den Gruppen mit Blutzuckergrenzwerten und präklinischem Diabetes, nämlich in jeder Blutzuckerklasse etwa in 30 von 100 Fällen. Erst bei den manifesten oder medikamentös behandelten Diabetikerinnen nimmt dieser hohe Prozentsatz noch zu, und zwar auf 40%.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß manifeste oder medikamentös behandelte Diabetiker beiderlei Geschlechtes sämtliche Risikofaktoren häufiger haben als Stoffwechselgesunde.

Als nächster Schritt soll nun eine genauere Analyse der Häufigkeit verschiedener Ekg-Veränderungen angestellt werden. Wegen sehr geringer Fallzahl mußte z.B. auf eine exaktere Differenzierung der ST-Senkungen oder T-Negativitäten verzichtet werden. Unter dem Begriff ST-Senkung werden alle Senkungen $\geq 0,5$ mm mit horizontalem oder deszendierendem Verlauf verstanden. T-Veränderungen beinhalten flaches T $< \frac{1}{8}$ R, isoelektrisches oder biphasisches T sowie T-Negativität.

Es zeigt sich in Tabelle 3, daß die Häufigkeit von pathologischen Ruhe- oder Belastungs-Ekg's sowie ST-Senkungen und T-Veränderungen in beiden Geschlechtern mit der Zunahme der Glukoseregulationsstörung leicht ansteigt. Bemerkenswert ist, daß schon Patienten mit im Grenzbereich liegenden Blutzuckerwerten oder mit präklinischem Diabetes deutlich häufiger solche allgemein pathologischen Ekg-Veränderungen aufweisen als Patienten mit völlig normalen Blutzuckerwerten.

Es fällt im weiteren auf, daß diese Ekg-Veränderungen bei Frauen häufiger vorhanden sind als bei Männern, und zwar in allen Blutzuckerklassen.

Während bei den Männern die Häufigkeit spezifischer Ekg-Veränderungen nach Stawler mit höheren Blutzuckerspiegeln kontinuierlich zunimmt, so etwa von 8,9% bei normalem Blutzucker auf 28,3% bei manifestem Diabetes, eine Zunahme also auf über das 3-fache, sind diese Ekg-Veränderungen bei den Frauen erst in der Klasse des manifesten oder behandelten Diabetes deutlich um das 2,5-fache häufiger als bei Patientinnen mit normalem Blutzuckerspiegel. Während bei den präklinischen Diabetikern Männer solche Veränderungen häufiger haben als Frauen, ist dieser Geschlechtsunterschied bei den manifesten oder medikamentös behandelten Diabetikern nicht gegeben. Das gleiche Verhalten gilt für die Ekg-Zeichen einer koronaren Herzkrankheit der Klassen I und II nach Epstein.

Die nächste Frage, die nun beantwortet werden soll, lautet:

Existieren Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von spezifischen Ekg-Veränderungen, die für eine koronare Herzkrankheit sprechen, und dem Blutzuckerspiegel sowie anderen Risikofaktoren?

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit verschiedener Risikofaktoren bei Patienten mit bzw. ohne Ekg-Zeichen nach Epstein I und II jeweils in verschiedenen Blutzuckerklassen. Die Prozentangaben bei den Risikofaktoren beziehen sich auf die darüber stehende Zahl der Patienten, die als 100% gilt.

Risikofaktor Hochdruck

In jeder Blutzuckerklasse und in beiden Geschlechtern tritt bei Patienten mit Ekg-Veränderungen nach Epstein I und II Hypertonie häufiger auf als bei Patienten ohne solche Veränderungen. Vergleicht man nur die Patienten mit pathologischem Ekg miteinander, so nimmt bei den Männern

die Hypertoniehäufigkeit mit steigendem Blutzucker nicht zu, bei den Frauen ist dagegen eine deutliche Zunahme zu erkennen.

Männer mit Ekg-Veränderungen nach Epstein I und II und normalem Blutzucker haben häufiger Hypertonus als Frauen. Bei im Grenzbereich liegendem Blutzucker oder präklinischem Diabetes gleicht sich dieser Geschlechtsunterschied aus und in der Klasse des manifesten oder medikamentös behandelten Diabetes haben Frauen mit Epstein I und II-Kriterien häufiger Hypertonie als die entsprechenden diabetischen Männer.

Risikofaktor Cholesterin

Hier läßt sich lediglich feststellen, daß beim weiblichen Geschlecht der Risikofaktor Cholesterin in jeder Blutzuckerklasse häufiger vorhanden ist als beim männlichen, und zwar bei Patienten mit einem Ekg ohne Epstein-Veränderungen ebenso wie bei Patienten mit pathologischem Ekg. Ein deutlicher Anstieg der Häufigkeit erhöhter Cholesterinspiegel mit der Schwere der Glukoseregulationsstörung läßt sich zumindest für die Patienten mit Epstein I und II-Kriterien nicht aufzeigen.

Risikofaktor Triglyzeride

Für diesen Risikofaktor zeigt sich eine Häufigkeitszunahme mit höheren Blutzuckerspiegeln, gleichgültig, welches Ekg vorliegt.

Risikofaktor Übergewicht

Es zeigt sich auch hier, daß schweres Übergewicht ungeachtet der untersuchten Ekg-Veränderungen bei Frauen häufiger ist als bei Männern. Unerwarteterweise findet sich in

beiden Geschlechtern bei Patienten mit Ekg-Veränderungen nach Epstein Übergewichtigkeit in fast allen Blutzucker-klassen seltener als bei Patienten mit normalem Ekg. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Es ist zu berücksichtigen, daß die Fallzahl hier sehr gering ist.

Literaturüberblick und Diskussion

Morbidität und Mortalität an KHK bei Diabetikern

Es waren zuerst Autopsiestudien, in denen sich die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Diabetikern zeigte.

1939 fand Root (35) bei 32% der untersuchten Diabetiker einen Koronarverschluß post mortem im Vergleich zu 6% bei Nichtdiabetikern. Eine deutliche Koronareinengung fand sich bei 19% der Diabetiker beziehungsweise 14% der Nichtdiabetiker. Clawson (8) und Thomas (43) stellten fest, daß diabetische Männer eine um das zwei- bis dreifach erhöhte Mortalität an KHK zeigen wie ihre nichtdiabetischen Geschlechtsgenossen. Bei Diabetikerinnen war diese Mortalität an Koronarkrankheiten um das drei- bis siebenfache erhöht. Ebenso wie Root konnten auch diese beiden Autoren zeigen, daß bei nichtdiabetischen Personen für das männliche Geschlecht eine doppelt so hohe Mortalität an KHK besteht wie für das weibliche, während bei Diabetikern eine solche Geschlechtsdifferenz nicht existiert. Nichtdiabetische Frauen sind nämlich in den ersten fünf Altersdekaden vor dem Myokardinfarkt relativ geschützt. Vielfach wird dieser prämenopausische Geschlechtsunterschied in der kardiovaskulären Mortalität mit hormonellen Einflüssen bei der Frau erklärt. Fast identische Befunde beschreibt Goldenberg (13). Wie Root stellte er jedoch fest, daß Diabetiker fast doppelt so oft Hypertonie (festgestellt durch das Vorhandensein einer Kardiomegalie) haben wie Nichtdiabetiker. Für

Patienten mit normalem Blutdruck fand er keinen signifikanten Unterschied in der Myokardinfarkthäufigkeit zwischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden.

Aus Autopsiestudien läßt sich also folgendes schließen: Diabetiker beider Geschlechter haben ein größeres Risiko, an einer KHK zu versterben. Besonders diabetische Frauen zeigen gegenüber ihren nichtdiabetischen Geschlechtsge-nossinnen ein exzessives Mortalitätsrisiko. Da aber Diabetes sehr häufig mit Hochdruck vergesellschaftet ist, könnte auch dieser allein die höhere Mortalität bei Diabetikern erklären.

Klinische Studien, die sich mit der Mortalität bei Diabetikern beschäftigen, zeigen ähnliche Ergebnisse. Von 370 männlichen Diabetikern, die Pell (32a) über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet hatte, starben 45 an KHK, während bei den 370 nichtdiabetischen Kontrollpersonen mit gleicher Altersverteilung nur 16 einer KHK erlagen. Die Mortalität war also bei Diabetikern um das Dreifache erhöht.

Eine, über einen Zeitraum von 26 Jahren sich erstreckende Studie (24) an der Joslin-Klinik in Boston verglich die Mortalität von 21447 diabetischen Patienten mit der der gesamten Bevölkerung von Massachusetts. Die Mortalität an KHK war exzessiv erhöht bei Diabetikern, im besonderen bei Frauen. Sie betrug für diabetische Frauen das 2,2-fache der weiblichen Kontrollpopulation; bei Männern betrug dieses Verhältnis 1,5.

In der Framingham-Studie (12), die sich über 16 Jahre erstreckte, erwies sich die kardiovaskuläre Mortalität für diabetische Frauen als 4,5-mal so hoch wie für nichtdiabetische. Bei diabetischen Männern war sie 2-mal so hoch wie bei nichtdiabetischen. Zu den kardiovaskulären Erkrankungen wurden in dieser Untersuchung KHK, zerebrovaskuläre Zwischenfälle, und Claudicatio intermittens gezählt. 2/3 der

kardiovaskulären Todesfälle hatten KHK zur Ursache.

Eine Arbeit, die in die ähnliche Richtung weist, stammt von Soler (39). Er beobachtete die Mortalität bei Patienten, die bekannte Diabetiker waren und mit Myokardinfarkt in die Klinik kamen. Sie war bei Frauen höher als bei Männern, gleichgültig, ob sie mit Insulin oder oralen Antidiabetica behandelt wurden.

Heyden (19), der die Mortalität in Evans County über 4 1/2 Jahre untersuchte, berichtet über eine 1,3-fach erhöhte Mortalität an KHK bei Diabetikern gegenüber Stoffwechselgesunden, wenn man für das Alter, Serumcholesterin, Triglyzeride, Körpergewicht, systolischen Blutdruck und Zigarettenrauchen standardisiert. Er konnte bei nichtdiabetischen Männern eine dreimal so hohe Mortalität an KHK zeigen wie bei nichtdiabetischen Frauen. Während sie bei Männern mit Diabetes nicht weiter erhöht war, stieg sie bei den diabetischen Frauen auf das 2,8-fache.

Sämtliche klinischen und epidemiologischen Studien sprechen also für eine bei Diabetikern erhöhte Mortalität an KHK, wobei diabetische Frauen ein exzessives Risiko tragen.

Es stellt sich die Frage, ob dieses erhöhte Mortalitätsrisiko an KHK für diabetische Frauen begleitet ist von einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Zahlreiche Prävalenz- und Inzidenzstudien haben sich mit diesem Problem beschäftigt. Eppstein (11d) berichtet über die Prävalenz von KHK in Abhängigkeit von Blutdruck, Blutzuckerspiegel (nach Glukosebelastung) und Serumcholesterin in der Gemeinde Tecumseh. Diabetische Männer, die normalen Blutdruck und normales Serumcholesterin haben, zeigen eine 2,3-fach erhöhte Prävalenz wie entsprechende Nichtdiabetiker; bei Frauen beträgt dieses Verhältnis 2 : 1.

Sievers (38) stellte fest, daß die Infarkthäufigkeit bei Diabetikern in beiden Geschlechtern etwa gleich hoch ist, während in einer Normalpopulation Männer 1,7-mal häufiger betroffen sind.

Koronarsklerose und Infarkt finden sich bei diabetischen Frauen nach Plauchu (33) etwas häufiger als bei diabetischen Männern.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Reinheimer (34). Er diagnostizierte bei 14% der männlichen und 25% der weiblichen Diabetiker eine KHK.

Etwas abweichende Zahlen fand Liebow (27). Bei ihm zeigten 47,5% der diabetischen Männer und 40,1% der diabetischen Frauen Zeichen koronarer Herzerkrankung. Die Hälfte der von ihm untersuchten Patienten waren Farbige.

Pell (32b) fand unter Diabetikern mit normalem Blutdruck nur eine geringfügig, jedoch nicht signifikant erhöhte Prävalenz von KHK gegenüber Nichtdiabetikern. Wurden die Blutdruckwerte nicht berücksichtigt, so zeigten Diabetiker etwa doppelt so häufig KHK wie Kontrollpersonen. 86% der von Pell untersuchten Population waren jedoch Männer.

Aus Inzidenzstudien lassen sich noch zuverlässigere Daten gewinnen. Die bekannteste dieser Studien ist aus Framingham (12). Diabetiker zeigten hier eine etwa doppelt so hohe Erkrankungsrate wie erwartet (bezogen auf die Gesamtpopulation). Bei den diabetischen Männern wurde 1,7-mal häufiger als erwartet KHK beobachtet, während bei den diabetischen Frauen KHK etwa 2,2-mal so oft auftrat wie erwartet. Darüber hinaus konnten Garcia und Mitarbeiter feststellen:

"It was demonstrated that diabetic women had higher cholesterol and β -lipoprotein values, higher blood pressures and more overweight than men compared to their nondiabetic cohort. But multivariate analysis, taking these into account, fails to explain entirely the sex differential",

(nämlich den Geschlechtsunterschied in der Mortalität an KHK, der noch wesentlich deutlicher ist als der der Morbidität).

Dem nicht direkt widersprechend, aber doch die Bedeutung der mit Diabetes assoziierten Risikofaktoren betonend, scheint die Untersuchung von Wahl und Hasslacher (15) an 190 diabetischen Männern und 387 diabetischen Frauen zu sein. Ohne einen weiteren Risikofaktor lag die Infarkthäufigkeit bei beiden Geschlechtern bei etwa 11%. War zusätzlich eine Hypertonie vorhanden, so stieg die Infarktfrequenz bei Männern auf 32%, bei Frauen auf 16%. Zu bedenken ist, daß von den untersuchten Frauen 72% eine Hypertonie hatten, bei den Männern im Vergleich dazu "nur" 47%.

Als Bilanz aller dieser Untersuchungen kann man feststellen, daß Diabetiker beiden Geschlechts häufiger an KHK erkranken als nichtdiabetische Personen, wobei in einigen Studien Männer, in anderen Frauen stärker betroffen zu sein scheinen. Es ist andererseits unbestritten, daß in Normalpopulationen Frauen seltener an KHK erkranken als Männer. Kannel (21b) berichtet in der Framingham Study Group über eine 2,5-fach höhere 6-Jahresinzidenz an KHK bei Männern im Gegensatz zu Frauen. Die Zunahme des relativen Erkrankungsrisikos im Vergleich zu Stoffwechselgesunden ist also für Frauen mit Diabetes größer als für diabetische Männer.

Die Korrelation zwischen Glukosestoffwechselstörung und koronarer Herzkrankheit gilt auch in der umgekehrten Richtung. Durch eine Vielzahl an Studien gilt es als bewiesen, daß Patienten mit KHK oder Atherosklerose häufiger einen manifesten oder latenten Diabetes zeigen als Gefäßgesunde.

So fand Wahlberg (45) bei Atherosklerotikern, die keinen manifesten Diabetes hatten, in 46% der Fälle einen pathologischen Glukosetoleranztest, bei Kontrollpersonen nur

in 10%. Gleiche Ergebnisse fand Kremer (26) bei Koronarsklerotikern. Heinle (16) fand bei Patienten mit angiographisch festgestellter Koronarsklerose in 67% einen pathologischen intravenösen Glukosetoleranztest, bei Patienten mit normalen Koronararterien nur in 33%. Manifeste Diabetiker wurden in dieser Studie nicht ausgeschlossen. Daraus erklären sich die etwas höheren Prozentsätze. In Tecumseh fand Ostrander (31a) bei Personen mit KHK in 40% einen pathologischen Glukosetoleranztest gegenüber etwa 21% in der Gesamtbevölkerung.

Benndorf (1) fand unter Anwendung des intravenösen Tolbutamidtestes bei Patienten mit klinisch und elektrokardiographisch verifizierter Angina pectoris angioorganica in knapp 70% latenten Diabetes, während bei der Kontrollgruppe nur 13% latenten Diabetes zeigten.

Ferner ist bekannt, daß Infarktpatienten in vielen Fällen eine gestörte Glukosetoleranz zeigen. Man versuchte dieses Phänomen als Folge einer stressbedingten erhöhten Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen oder von Adrenalin zu erklären. Christiansen (7) fand jedoch bei 25 Patienten mit KHK, von denen 16 einen über 3 Jahre zurückliegenden Infarkt erlitten hatten, in 12 Fällen pathologische Glukosetoleranztests. Sowton (41) verfolgte bei 30 Patienten mit akutem Infarkt über eine Dauer von 3 Jahren eine mögliche Blutzuckerregulationsstörung mittels oralem GTT. Dieser war sofort nach dem Infarkt in 73% der Fälle, 6 Monate nach dem Infarkt in 43% und auch noch nach 3 Jahren in einer kaum geringeren Zahl der Fälle pathologisch. Sowton erklärte dies damit, daß der Infarkt einen präklinischen Diabetes sichtbar mache.

Ganz ähnliche Ergebnisse beschreibt auch Herrlein (18) bei den von ihm untersuchten Infarktpatienten.

Unumstritten ist also, daß präklinische oder manifeste Diabetiker häufiger an einer koronaren Herzerkrankung oder anderen vaskulären Komplikationen leiden als Kontrollpersonen.

Ekg-Befunde bei Diabetikern

Epidemiologische Untersuchungen, die sich mit koronaren Herzerkrankungen befassen, bedienen sich fast stets in Ergänzung zum klinischen Beschwerdebild des Elektrokardiogramms als diagnostischem Hilfsmittel. Eine Reihe von Autoren berichtet über Unterschiede im Ekg von Diabetikern und Nichtdiabetikern.

Maaz (29) verglich Ekg-Befunde bei 100 Langzeitdiabetikern (Diabetesdauer im Durchschnitt 23 Jahre) und bei 100 stationären Kontrollpersonen. Er fand bei Diabetikern eine signifikant verlängerte P-Welle mit Zeichen vermehrter Linksherzbelastung.

Deibert (10) fand bei Diabetikern signifikante Unterschiede der P-Welle, der PQ-Strecke, der ST-Strecke und der T-Welle im Vergleich zu Nichtdiabetikern.

Mit Zunahme der Diabetesdauer konnte Wüstenberg (47) eine deutliche Zunahme der Häufigkeit von pathologischen ST-Verläufen und T-Wellen zeigen.

Karlefors (22) konnte diese Aussage ergänzen, als er bei Ekg-Studien an männlichen Diabetikern feststellte, daß diese besonders nach Belastung in Abhängigkeit von der Diabetesdauer deutlich häufiger ST-Senkungen und Veränderungen der T-Welle zeigten als gesunde Kontrollpersonen.

Auch Keen (23a) stellte in der Bedfordstudie bei Diabetikern häufiger ST-Senkungen und T-Wellenabflachung fest als bei Stoffwechselgesunden.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in unserer Untersuchung. Mit zunehmender Schwere einer Blutzuckerregulationsstörung

nimmt in beiden Geschlechtern die Häufigkeit einer ST-Senkung $\geq 0,5$ mm oder einer T-Wellenveränderung, aber auch generell die Häufigkeit des pathologischen Ekg's zu. Frauen zeigten bei uns häufiger derartige Ekg-Veränderungen als Männer, jedoch ist dieser Unterschied nicht in allen Blutzuckerklassen vorhanden.

Unsere Ergebnisse werden indirekt bestätigt durch die Untersuchungen von Ostrander (31a+b) in Tecumseh, der bei Personen mit ST-Senkung $\geq 0,5$ mm und T-Inversion im Ekg häufiger eine Hyperglykämie fand als im Durchschnitt. Das Gleiche gilt nach seinen Untersuchungen auch für Hypertonie.

Was aber besagen diese Ekg-Veränderungen?

Nicht alle der in diesen Studien verwendeten Ekg-Kriterien sprechen für eine ischämische Herzerkrankung, sondern sie müssen mehr oder weniger als unspezifisch betrachtet werden. Zusammenhänge zwischen Diabetes und solchen Ekg-Zeichen sagen also nicht mit Sicherheit etwas über die Häufigkeit ischämischer Herzkrankheiten beim Diabetes aus. Auch Kardiomyopathien anderer Genese können diese Ergebnisse beeinflusst haben.

Daß diese relativ unspezifischen Ekg-Veränderungen aber doch einen gewissen Voraussagewert für das Entstehen einer koronaren Herzerkrankung mit klinischem Beschwerdebild haben, zeigen uns Inzidenzstudien.

Blackburn (2a) fand bei Vorhandensein einer der folgenden Ekg-Veränderungen (T biphasisch oder flach, T negativ $-0,1$ mv bis $-0,5$ mv, AV-Block 1. Grades oder geringe Verlängerung der Überleitungszeit, häufige ventrikuläre Extrasystolie, ST-Senkung nach Belastung, oder Vorhofflimmern) im Verlauf von 5 Jahren signifikant häufiger eine KHK als ohne solche Veränderungen.

Mathewson (30) fand in Manitoba bei Patienten mit unspezifischen ST- und T-Veränderungen im Zeitraum von 15 Jahren

dreimal häufiger eine koronare Herzkrankheit als in der Gesamtpopulation.

Hier kam es aber nur darauf an, mit möglichst hoher Treffsicherheit schon bestehende koronare Herzkrankheiten aufzudecken und in meine Betrachtung über den Einfluß verschiedener Risikofaktoren einzubeziehen. Hierfür war es notwendig, strenge und spezifische Kriterien des Ekg zu fordern. Bei Anwendung solcher Kriterien für eine schon bestehende koronare Herzkrankheit, wie sie die von Epstein vorgeschlagenen darstellen, verringert sich erwartungsgemäß die Anzahl der pathologischen Befunde. Für die weitere Beurteilung des Zusammenhangs einer wahrscheinlichen KHK und verschiedener Risikofaktoren nahmen wir nur auf diese Art von Ekg-Veränderungen Bezug. Es zeigt sich jedoch auch hier (Tab.3), daß bei Vorliegen eines manifesten oder medikamentös behandelten Diabetes die Häufigkeit von Ekg-Veränderungen nach Epstein I+II bei Frauen mit 17,6% und bei Männern mit 15,1% wesentlich höher liegt als in der Gesamtpopulation, wo diese Häufigkeit bei Männern 7,4% und bei Frauen 7,3% beträgt. Natürlich darf aus diesen Zahlen nicht direkt geschlossen werden, daß ein Diabetes das Auftreten von Ekg-Veränderungen bei Frauen mehr begünstigt als bei Männern, denn es gibt bei den verglichenen Diabetesgruppen Patienten, die neben ihrem Diabetes noch andere Risikofaktoren besitzen.

Welche der diskutierten Risikofaktoren zeigen eine besonders hohe Prävalenz bei Diabetikern und existieren Geschlechtsunterschiede?

Wir konnten feststellen, daß die Häufigkeit von Hypertonus mit dem Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung zunimmt, und es bestand unter Diabetikern kein solcher Geschlechtsunterschied in der Hypertonieprävalenz, wie er sich bei den Nichtdiabetikern zeigte.

Andere Autoren fanden bei Diabetikern ebenfalls häufiger Hypertonie als bei Kontrollpersonen. So berichtet Reinheimer (34) über eine Hypertoniehäufigkeit von 63% bei Diabetikern; in unserem Patientengut liegt diese Zahl zwischen 41 und 54%. Goldenberg (13) fand bei autoptischen Studien an Diabetikern doppelt so häufig Hypertonie wie bei Nichtdiabetikern. In der Du Pont-Studie berichtet Pell (32b), daß er unter Diabetikern 54% mehr Hypertoniker fand als unter Nichtdiabetikern. Auch in der Framingham-Studie hatten Diabetiker im Durchschnitt höhere Blutdruckwerte als Nichtdiabetiker. Andere Autoren fanden, daß Diabetiker nur dann häufiger eine KHK entwickeln, wenn sie gleichzeitig Hypertonus hätten.

In unserer Untersuchung (s.Tab.5) zeigten Diabetiker in beiden Geschlechtern häufiger Ekg-Zeichen einer KHK als Nichtdiabetiker, gleichgültig, ob sie einen normalen oder einen erhöhten Blutdruck haben.

Dies geht konform mit dem Ergebnis von Epstein (11d) in Tecomseh. Er konnte zeigen, daß ein Diabetes das Risiko, an KHK zu erkranken, erhöht, und zwar unabhängig von der Höhe des Blutdrucks oder des Serumcholesterins.

Aus der Tabelle 5 geht jedoch auch hervor, daß ein Hochdruck sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern die Häufigkeit von spezifischen Ekg-Veränderungen erhöht. Nichtdiabetiker mit Hochdruck zeigen in beiden Geschlechtern in etwa 8% der Fälle Ekg-Zeichen nach Epstein. Bei diabetischen Patienten mit Hochdruck liegt die Häufigkeit dieser Ekg-Veränderungen noch höher, nämlich bei 18,2% bzw. 21,7%.

Es läßt sich also folgende Hypothese aufstellen:

Diabetes mellitus erhöht per se in beiden Geschlechtern das Erkrankungsrisiko an koronaren Herzkrankheiten.

Hypertonie allein fördert ebenfalls das Auftreten von KHK, bei Männern relativ etwas stärker (s.Tab.5). Kommen Hypertonie und Diabetes mellitus gleichzeitig vor, so üben beide einen additiven Einfluß aus. Dementsprechend haben auch Patienten mit Diabetes und Hypertonie noch häufiger Ekg-Veränderungen nach Epstein als solche, die nur einen der beiden Risikofaktoren besitzen.

Weiterhin ist bekannt, daß Körpergewicht und Blutdruckhöhe oft positiv miteinander korreliert sind. Wie in der Framingham-Studie Garcia und Mitarbeiter (12), so konnten auch wir feststellen, daß Übergewicht bei Diabetikern häufiger ist als bei Nichtdiabetikern. Vergleichen wir jedoch nur Patienten mit elektrokardiographischen Zeichen einer koronaren Herzkrankheit miteinander, so verschwindet dieser Unterschied in den verschiedenen Blutzuckerklassen. Übergewicht scheint also für das häufigere Auftreten von koronaren Herzkrankheiten bei den von uns untersuchten Diabetikern keine Rolle zu spielen.

Die beiden weiteren koronaren Risikofaktoren, nämlich erhöhte Serumcholesterin- und Triglyzeridwerte, traten in beiden Geschlechtern bei Diabetikern häufiger auf als bei Nichtdiabetikern, wobei dies für den Risikofaktor Triglyzeride auf dem 1%-Niveau in beiden Geschlechtern auffällig war. Auch in der Framingham-Studie (21b) wurden bei Diabetikern höhere Serumcholesterinwerte gefunden als bei Nichtdiabetikern. Für Triglyzeride konnte Reinheimer (34) dasselbe Verhalten beweisen.

Vergleichen wir jedoch nur Patienten mit elektrokardiographischen Zeichen einer KHK, so zeigt sich mit zunehmender Schwere der Blutzuckerregulationsstörung keine deutliche Zunahme des Risikofaktors Triglyzeride. Dies könnte dadurch bedingt sein, daß bei schlecht eingestelltem Diabetes

fast stets als Nebensymptom die Triglyzeride erhöht sind. Ob erhöhte Triglyzeridspiegel ein eigener zusätzlich wirkender Risikofaktor für eine KHK bei Diabetikern sind, kann aus unserem Untersuchungsgut wegen geringer Fallzahl dieser Risikofaktorenkonstellation nicht schlüssig geklärt werden.

Zusammenfassend erscheint es nach unseren Untersuchungen also fragwürdig, das häufigere Auftreten elektrokardiographischer Zeichen einer koronaren Herzerkrankung bei Diabetikern allein mit dem häufigeren Vorhandensein eines Hypertonus zu erklären. Vielmehr scheint der Diabetes per se oder andere in ihrer Rolle noch nicht ganz erkannte Faktoren für das häufigere Auftreten von Ekg-Veränderungen bei Diabetikern verantwortlich zu sein. Der von vielen Autoren dargestellte, für das weibliche Geschlecht stärker ausgeprägte Zusammenhang von Diabetes und KHK zeigt sich in unserer ^Untersuchung nur dann, wenn man den zusätzlichen Einfluß einer Hypertonie nicht ausschließt.

Das etwas häufigere Auftreten von spezifischen Ekg-Veränderungen bei den von uns untersuchten diabetischen Frauen könnte auch mit der Behandlung mit Psychopharmaka zu erklären sein. Wie neuere Untersuchungen zeigen, beeinflusst die Medikamentengruppe der Trizyklika die Häufigkeit solcher Ekg-Veränderungen bei diabetischen Männern und Frauen in unterschiedlichem Maße.

Für die Praxis ist bedeutsam, daß das gleichzeitige Vorhandensein von Diabetes und Hochdruck als ungünstigste Konstellation für das kardiovaskuläre System bezeichnet werden muß. Die Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit liegt bei dieser Risikofaktorenkombination bei etwa 20%.

Als weiteres muß betont werden, daß nach dieser Untersuchung schon grenzwertige Blutzuckerwerte oder ein prä-

klinischer Diabetes das kardiovaskuläre Morbiditätsrisiko erhöhen.

Ein neuer Impuls in der Diskussion über die Zusammenhänge von Diabetes und KHK kam von histologischen Studien. Während man lange Zeit nur darüber sprach, daß Diabetes die Entwicklung der Arteriosklerose begünstige und beschleunige, tauchte in den letzten Jahren in verschiedenen Veröffentlichungen der Begriff der diabetischen Kardiopathie auf.

1960 stellte Blumenthal (4) bei histopathologischen Untersuchungen an Patienten mit schwerer Koronarsklerose oder Myokardinfarkt fest, daß Diabetiker doppelt so häufig proliferative Läsionen der mittelgroßen Arterien (20-500 Mikron) zeigten wie Nichtdiabetiker. Diese Veränderungen standen in keiner Beziehung zur Häufigkeit des Hochdrucks.

Ebenso fand Hamby (14) bei Diabetikern mit einer idiopathischen Kardiomyopathie in den intramuralen kleinen Gefäßen Endothelproliferationen mit Brückenbildung, während die großen Koronararterien frei von Atherosklerose waren. Er schloß daraus, daß Diabetiker eine Myokarderkrankung ohne Beteiligung der größeren Koronargefäße entwickeln können, die er als diabetische Kardiomyopathie bezeichnete. Lundbaek (28a und b) fand in den extra-muralen Koronararterien bei Diabetikern mehr Kalzium als bei Nichtdiabetikern. In den sehr kleinen intramuralen Ästen entdeckte er bei Diabetikern wesentlich öfter PAS-positive Ablagerungen als bei Nichtdiabetikern, wobei keine Beziehung zur Höhe des Blutdrucks bestand.

Diese histologischen Untersuchungen deuten darauf hin, daß ein Diabetes per se an den myokardialen Gefäßen Veränderungen macht, die möglicherweise das häufigere Auftreten

von nicht arteriosklerotisch bedingten Ekg-Veränderungen bei Diabetikern erklären.

Zusammenfassung

Die Dissertation beschäftigt sich mit der Frage eines Zusammenhanges von Diabetes mellitus und elektrokardiographischen Zeichen einer koronaren Herzkrankheit. Die untersuchte Population besteht aus 1727 dauerhospitalisierten psychiatrischen Patienten. Es handelt sich um 867 Männer und 860 Frauen im Alter von 40-69 Jahren.

Ein präklinischer oder manifester bzw. medikamentös behandelter Diabetes mellitus ist bei den untersuchten Frauen öfter festzustellen als bei den Männern. In beiden Geschlechtern findet man bei Vorliegen einer Blutzuckerregulationsstörung öfter eine Hypertonie, erhöhte Cholesterin- bzw. Triglyzeridspiegel und Übergewicht als bei Nichtdiabetikern.

Allgemeine, nicht koronarspezifische Ekg-Veränderungen sowie im besonderen Repolarisationsstörungen leichteren Grades sind schon bei grenzwertigem und präklinischem Blutzuckerverhalten und noch deutlicher bei manifestem Diabetes häufiger als bei Stoffwechselgesunden. Diabetische Frauen haben häufiger ein pathologisches Belastungs-Ekg als diabetische Männer, sie zeigen aber auch häufiger andere kardiale Risikofaktoren wie Hypertonie, erhöhte Cholesterinspiegel oder Übergewicht.

Spezifischere Ekg-Veränderungen, die für eine koronare Herzkrankheit sprechen, wie die nach Epstein der Kategorie I und II, sind bei Diabetikern beiderlei Geschlechtes etwa doppelt so häufig wie in der Gesamtpopulation.

Männliche Diabetiker mit normalem Blutdruck haben 8,6-mal häufiger solche Ekg-Veränderungen als die entsprechenden Nichtdiabetiker, im weiblichen Geschlecht sind solche Ekg-Zeichen bei normotonen Diabetikerinnen 2,2-mal häufiger. Liegt aber neben dem Diabetes noch ein Hochdruck vor, so ist die Häufigkeit solcher koronarspezifischen Ekg-Veränderungen mit 18,2% beim männlichen bzw. 21,7% beim weiblichen Geschlecht noch weit höher als beim isolierten Vorliegen eines Diabetes mellitus mit jeweils etwa 13%. Wegen einer sehr geringen Fallzahl von entsprechenden Risikofaktorenkombinationen ist keine zuverlässige Aussage darüber möglich, ob das Zusammentreffen von erhöhten Blutlipidwerten oder Übergewicht mit einem Diabetes zu einer eindeutigen Zunahme pathologischer Ekg-Veränderungen führt.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß in diesem Untersuchungs-
gut von psychiatrischen Patienten das häufigere Auftreten einer koronaren Herzkrankheit bei Diabetikern schon allein durch den Diabetes erklärt werden kann, daß aber das Zusammentreffen von Diabetes mellitus und Hypertonie als besonders ungünstige Konstellation angesehen werden muß.

Tabelle 1a : Absolute und relative Häufigkeit von Blutzuckerregulationsstörungen in verschiedenen Altersklassen bei Männern

	Männer < 50 J.		Männer 50-59 J.		Männer > 59 J.		Männer gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Klasse I	80	42,8	90	30,0	88	23,2	258	29,8
Klasse II	38	20,3	108	36,0	128	33,7	274	31,6
Klasse III	48	25,7	66	22,0	89	23,4	203	23,4
Klasse IV	11	5,9	22	7,3	46	12,1	79	9,1
Klasse V	8	4,3	11	3,7	20	5,3	39	4,5
Klasse VI	2	1,1	3	1,0	9	2,4	14	1,6
Summe	187	100,0	300	100,0	380	100,0	867	100,0

Tabelle 1b : Absolute und relative Häufigkeit von Blutzuckerregulationsstörungen in verschiedenen Altersklassen bei Frauen

	Frauen < 50 J.		Frauen 50-59 J.		Frauen > 59 J.		Frauen gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Klasse I	35	43,8	78	24,5	84	18,2	197	22,9
Klasse II	21	26,2	96	30,2	156	33,8	273	31,7
Klasse III	16	20,0	83	26,1	110	23,8	209	24,3
Klasse IV	6	7,5	31	9,7	59	12,8	96	11,2
Klasse V	1	1,2	21	6,6	20	4,3	42	4,9
Klasse VI	1	1,2	9	2,8	33	7,1	43	5,0
Summe	80	100,0	318	100,0	462	100,0	860	100,0

Tabelle 2:

Häufigkeit von kardialen Risikofaktoren in verschiedenen Blutzuckerklassen bei Frauen und Männern.										
Blutzucker nüchtern nach Belastung		< 100 < 160 n		≤ 130 160-220 n		≤ 130 > 220 n		> 130 oder behandelter Diab. n %		Chi- Quadrat
		%		%		%		%		
Anzahl der Patienten	♂ B 258 ♀ B 197	100	477	100	79	100	53	100		
Risikofaktor Hochdruck	♂ B 58 ♀ B 68 ♂ E 74 ♀ E 80	22,5 37,5	135 205	28,3 42,5	24 44	30,4 45,8	22 46	41,5 54,1	6,93 4,08	
Risikofaktor Cholesterin > 259 mg%	♂ B 58 ♀ B 64 ♂ E 81	22,5 32,5	132 216	27,7 44,8	28 42	35,4 43,8	21 43	39,6 50,6	10,00 8,40	
Risikofaktor Triglyzeride > 169 mg%	♂ B 40 ♀ B 29 ♂ E 46	15,5 14,7	103 118	21,6 24,1	20 32	25,3 33,3	17 31	32,1 36,5	11,32 18,13	
Risikofaktor Übergewicht > 130%	♂ B 15 ♀ B 28 ♂ E 59 ♀ E 61	5,8 29,9	59 139	12,4 28,8	12 28	15,2 28,1	9 25	17,0 40,0	10,98 5,11	

Bei 3 Freiheitsgraden: 1%-Niv: 11,34, 5%-Niv: 7,81, B(E) = beobachteter (Erwartungswert).

Tabelle 3:

Ekg-Veränderungen in verschiedenen Blutzuckerklassen bei Frauen und Männern.

Blutzucker nüchtern nach Belastung		< 100		≤ 130		≤ 130		> 130 oder behandelter Diab.		Chi- Quadrat
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Anzahl der Patienten	♂ B 258	100	477	100	79	100	53	100		
	♀ B 197	100	482	100	96	100	85	100		
Ruhe-Ekg	♂ B 43	16,7	132	27,7	24	30,4	20	37,7	10,40	
pathologisch	♀ E 60	123	123	23	30	31,3	14	47,1	7,11	
	♀ B 55	27,9	162	33,6	30	34	30			
	♀ E 61	162	162	24	31	32,3	26			
Belastungs-Ekg	♂ B 45	17,4	130	27,3	24	30,4	19	35,8	8,35	
pathologisch	♀ E 59	121	121	24	31	32,3	38	44,7	13,51	
	♀ B 40	20,3	150	31,1	31	32,3	38			
	♀ E 54	146	146	31	31	32,3	26			
ST-Senkung in Ruhe und/oder nach Belastung	♂ B 12	4,7	52	10,9	12	15,2	10	19,2	11,00	
	♀ E 23	49	49	9	9	17,7	6	23,5	3,58	
	♀ B 23	11,8	87	18,2	17	20	16			
	♀ E 30	84	84	18	18	20,3	16			
T-Veränderung in Ruhe und/oder nach Belastung	♂ B 26	10,1	87	18,2	16	20,3	16	30,2	13,33	
	♀ E 41	81	81	14	14	28,1	9	35,3	4,77	
	♀ B 40	20,3	129	26,8	27	28,1	30			
	♀ E 49	128	128	26	26	23	23			
Ekg-Zeichen für KHK nach Epstein I + II	♂ B 8	3,1	38	8,0	10	12,7	8	15,1	9,61	(E-Wert < 5)
	♀ E 16	37	37	7	7	2,1	4	17,6	16,60	
	♀ B 13	16,6	30	6,2	2	2,1	15			
	♀ E 12	34	34	2	2	6	6			

ST-Senkungen $\geq 0,5$ mm, T-Veränderungen = $T < 1/4 R$, isoelektrisch oder biphasisch oder negativ.
Bei 3 Freiheitsgraden: 1% Niv.: 11,34, 5% Niv.: 7,81, B(E) = beobachteter (Erwartungswert).

Tabelle 5:

Häufigkeit von elektrokardiographischen Zeichen bei KHK bei manifest diabetischen oder nichtdiabetischen Patienten mit normalem oder erhöhtem Blutdruck.

	Männer		
	gesamt n	davon haben n	Ekg-Veränd. %
Diabetiker ohne Hochdruck Nichtdiabetiker ohne Hochdruck	31 200	4 3	12,9 1,5
Diabetiker mit Hochdruck Nichtdiabetiker mit Hochdruck	22 58	4 5	18,2 8,6
Diabetiker ohne Hypertonie also 8,6mal häufiger als entsprechende Nichtdiabetiker			
Diabetiker mit Hypertonie also 2,1mal häufiger als entsprechende Nichtdiabetiker			
	Frauen		
	gesamt n	davon haben n	Ekg-Veränd. %
Diabetiker ohne Hochdruck Nichtdiabetiker ohne Hochdruck	39 123	5 7	12,8 5,7
Diabetiker mit Hochdruck Nichtdiabetiker mit Hochdruck	46 74	10 6	21,7 8,1
Diabetiker ohne Hypertonie also 2,2mal häufiger als entsprechende Nichtdiabetiker			
Diabetiker mit Hypertonie also 2,7mal häufiger als entsprechende Nichtdiabetiker			

L i t e r a t u r

1. Benndorf, S., G.Scharfenberg, V.Theune, R.Wendekamm, E.Winkelvoss: Angina-pectoris-Syndrom und latenter Diabetes mellitus. Zschr. Inn.Med.25, 1014-1017 (1970)
2. a) Blackburn, H., H.L.Taylor, A.Keys: The Electrocardiogram in Prediction of Five-Year Coronary Heart Disease Incidence Among Men Aged Forty through Fifty-nine. Circulation Suppl.1, 154-161 (1970).

b) Blackburn, H., A.Keys, E.Simonson, P.Rautaharju, S.Punsar: The Electrocardiogram in Population Studies. A Classification System. Circulation 21, 1160-1175 (1960).
3. a) Blohmke, M., B.Koschorreck, O.Stelzer: Häufigkeiten von Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheiten in verschiedenen Altersgruppen und sozialen Schichten bei Männern. Zschr. für Gerontologie 3, 201-209 (1970).

b) Blohmke, M., B.Koschorreck, O.Stelzer, H.Schäfer: Epidemiologische Studie über Herzkrankheiten an berufstätigen Frauen und Männern. Med. Klinik 67, 1329-1334 (1972).
4. Blumenthal, H.T., A.Morris, S.Goldenberg: A Study of Lesions of the Intramural Coronary Artery Branches in Diabetes Mellitus. Archives of Pathology 70, 13-28 (1960).
5. Bradley, R.F., J.O. Partiaman: Coronary Heart Disease in the Diabetic Patient. Med. Clin. N.Amer. 49, 1093-1104 (1965).
6. Campbell, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971
7. Christiansen, ., T.Deckert, K. Kjerulf, K.Midtgaard, H.Worning: Glucose Tolerance, Plasma Lipids and Serum Insulin In Patients With Ischaemic Heart Diseases. Acta medica Scandinavica 184, 283-287 (1968).

8. Clawson, B.J., E.T.Bell: Incidence of Fatal Coronary Disease In Nondiabetic and In Diabetic Persons. Archives of Pathology 43, 105-106 (1949).
9. Dawber, T.R., W.B. Kannel: Susceptibility to Coronary Heart Disease. Modern Concepts of Cardiovascular Disease 30, 671-676 (1961).
10. Deibert, K., H.Kaffarnik: Vergleichende Untersuchungen zur Häufigkeit degenerativer Herzveränderungen an Hand elektrokardiographischer Kriterien bei Diabetikern und Nichtdiabetikern. Verh. Deutsch.Ges. Inn. Med. 74, 1018-1019 (1968).
11. a) Epstein, F.H.; Hyperglycaemia, A Risk Factor in Coronary Heart Disease. Circulation 36, 609-619 (1967).
b) Epstein, F.H.: The Epidemiology of Coronary Heart Disease. J. Chron.Dis. 18, 735-774 (1965).
c) Epstein, F.H.: Predicting Coronary Heart Disease. J A M A 201, 117 (1967).
d) Epstein, F.H., L.D.Ostrander, B.C. Johnson, M.W.Payne, N.S. Hayner, J.B.Keller, T.Francis: Epidemiological Studies of Cardiovascular Disease in a Total Community - Tecumseh, Michigan. Ann. of Intern. Med. 62, 1170-1187 (1965).
12. Garcia, M.J., P.M. McNamara, T.Gordon, W.B.Kannel: Morbidity and Mortality in Diabetics in the Framingham Population. Sixteen Year Follow-up Study. Diabetes 23, 105-111 (1974).
13. Goldenberg, S., A.Morris, H.T. Blumenthal: Sequelae of Arteriosclerosis of the Aorta and Coronary Arteries. Diabetes 7, 98-107 (1958).
14. Hamby, R.I., S.Zoneraich, L.Sherman: Diabetic Cardiomyopathy. J A M A 229, 1749-1754 (1974).
15. Hasslacher, Ch., P.Wahl, G.U.Wengert: Assoziierte Risikofaktoren der Arteriosklerose und Herzinfarkthäufigkeit bei Diabetikern. Inn. Med. 4, 103-106 (1977).

16. Heinle, R.A., R.J.Levy, D.S. Frederickson, R.Gorlin:
Lipid and Carbohydrate Abnormalities in Patients with
Angiographically Documented Coronary Artery Disease.
The American Journal of Cardiology 24, 178-186 (1969).
17. Hermann, M.V., R.Gorlin: Premature Coronary Artery
Disease and the Preclinical Diabetic State.
American Journal of Medicine 38, 481-483 (1965).
18. Herrlein, A., E.E.Reimer, B.Tiso: Herzinfarkt und
diabetische Stoffwechselstörung. Münchner medizinische
Wochenschrift 25, 1161-1164 (1973).
19. Heyden, S., G.Heiss, H.A.Tyroler, A.G.Bartel: Sex
Differences in Coronary Mortality among Diabetics in
Evans County.
20. Kalliomäki, J.L., J.Möllerström, A.Sollberger:
Observations on the Standard Electrocardiogram in
Diabetics with Clinically Normal Hearts.
Acta Medica Scandinavica 156, 211-220 (1956).
21. a) Kannel, W.B., M.Hjortland, W.P.Castelli: Role of
Diabetes in Congestive Heart Failure: The Framingham
Study. The American Journal of Cardiology 34,
29-34 (1974).

b) Kannel, W.B., T.R. Dawber, A.Kagan, N.Revotskie,
J.Stokes: Factors of Risk in the Development of
Coronary Heart Disease. Six-Year Follow-up Experience.
The Framingham Study. Ann.of Intern. Med.55,
33-50 (1961).
22. Karlefors, T.: Exercise Tests in Male Diabetics.
Acta Medica Scandinavica 180, Suppl. 1-18 (1966).
23. a) Keen, H., G.Rose, D.A. Pyke, D.Boyns, C.Chlouve-
rakis, S.Mistry: Blood-Sugar and Arterial Disease.
The Lancet 1965, 505-508.

b) Keen, H.: Factors Influencing the Progress of
Atherosclerosis in the Diabetic. Acta diabet.lat.8,
Suppl.1, 444-462 (1971).

24. Kessler, I.I.: Mortality Experience of Diabetic Patients. A Twenty-Six Year Follow-up Study. The American Journ.of Medicine 51, 715-723 (1971).
25. Keys, A., u.a.: Coronary Heart Disease: Overweight and Obesity as Risk Factors. Annals of Internal Medicine 77, 15-27 (1972).
26. Kremer, G.J.: Coronarsklerose und subklinischer Diabetes mellitus. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 97, 735-739 (1967).
27. Liebow, I.M., H.K. Hellerstein, H.Miller: Arteriosclerotic Heart Disease in Diabetes mellitus. American Journal of Medicine 18, 438-447 (1955).
28. a) Lundbaek, K.: Gibt es eine diabetische Kardiopathie?

b) Lundbaek, K.: Diabetic Angiopathy. A Specific Vascular Disease. The Lancet I, 377-379 (1954).
29. Maaz, E.: Ekg-Veränderungen bei Langzeitdiabetikern. Zschr. Inn. Med. 27, 1073-1076 (1972).
30. Mathewson, F.A.L., C.C. Brereton, W.A. Keltie, G.I. Paul: The University of Manitoba Follow-up Study: A Prospective Investigation of Cardiovascular Disease. Canad.Med. Ass. J.92, 1002-1006 (1965).
31. a) Ostrander, L.D., T. Francis, N.S.Hayner, M.O.Kjelsberg, F.H.Epstein: The Relationship of Cardiovascular Disease to Hyperglycaemia. Ann.of Intern. Med. 62, 1188-1198 (1965).

b) Ostrander, L.D., R.L.Brandt, M.O.Kjelsberg, F.H.Epstein: Electrocardiographic Findings Among the Adult Population of a Total Natural Community, Tecumseh, Michigan. Circulation 31, 888-898 (1965).
32. a) Pell, S., C.A.D'Alonzo: Factors Associated with Long-term Survival of Diabetics. J A M A 214, 1833-1840 (1970).

b) Pell, S.: The Identification of Risk Factors in

Employed Populations. Transactions New York Academy of Sciences 341-356 (1974).

33. Plauchu, M., E.Lachieze-Rey, G.Piquet-Gauthier: Manifestations cardiaques au cours du diabète sucré. A propos des 282 observations recueillies chez 1061 diabétiques. Lyon Med.216, 531-546 (1966).
34. Reinheimer, W., G.Bliffen, J.McCoy, D. Wallace, M.J.Albrink: Weight Gain, Serum Lipids, and Vascular Disease in Diabetics. The Amer.J. Clin.Nutrition 20, 986-996 (1967).
35. Root, H.F.: Coronary Atherosclerosis in Diabetes Mellitus. J A M A 113, 27-30 (1939).
36. Schimert, G., W.Schimler, H.Schwalb, J.Eberl: Die Koronarerkrankungen, Hdb.d.Inn.Med. Band 9, Springer Verlag, Berlin 1960.
37. a) Schwalb, H., W.van Eimeren, H.U.Friedrich: Koronare Herzkrankheiten bei hospitalisierten psychisch Kranken. Eine elektrokardiographische Prävalenzstudie. Münch. med. Wschr.117, 1905-1910 (1975).

b) Schwalb, H.: Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheiten bei hospitalisierten psychisch Kranken. Münch.med. Wschr.117, 1181-1188 (1975).

c) Schwalb, H., W.van Eimeren, H.U.Friedrich: Kardiale Erkrankungsrisiken bei verschiedenen psychiatrischen Krankheiten. Z.Kardiol. 65, 1115-1123 (1976).
38. Sievers, J., G.Blomquist, G.Biörck: Studies on Myocardial Infarction in Malmö 1935 to 1954. Acta medica Scandinavica 169, 95-103 (1961).
39. Soler, N.G., M.A. Bennett, B.L. Pentecost, M.G.Fitz Gerald, J.M.Malins: Myocardial Infarction in Diabetics. Quarterly Journal of Medicine, New Series 173, 125-132 (1975).

40. Soloff, L.A., H.Schwartz: Relationship Between Glucose and Fatty Acid in Myocardial Infarction. The Lancet (1966), 449-454.
41. Sowton, E.: Cardiac Infarction and the Glucose-Tolerance Test. British Medical J. 1, 84-86 (1962).
42. Stamler, J.: Lectures on Preventive Cardiology. New York 1967.
43. Thomas, W.A., K.T. Lee, E.R.Rabin: Fatal Acute Myocardial Infarction in Diabetic Patients. Arch.of Internal Medicine 98, 489-494 (1956).
44. Waddell, W.R., R.A. Field: Carbohydrate Metabolism in Atherosclerosis. Metabolism 9, 800-806 (1960).
45. Wahlberg, F.: The Intravenous Glucose Tolerance Test in Atherosclerotic Disease With Special Reference to Obesity, Hypertension, Diabetic Heredity and Cholesterol Values. Acta medica Scandinavica 171, 1-7 (1962).
46. Warren, M.D.: Mortality From Diabetes. The Lancet (1973), 1511-1512.
47. Wüstenberg, P.W., G.Mahlau: Elektrokardiographische Langzeitbeobachtungen bei Diabetikern. Veränderungen der Kammernachschwankung im langjährigen Diabetesverlauf. Deutsche Gesundheit 24, 2184-2189 (1969).

L e b e n s l a u f

Name: Josef Georg F i s c h e r

geboren: am 14. November 1952 in München als Sohn
des Chirurgen Dr. med. Josef Fischer
und seiner Ehefrau Franziska, geb. Bauer

Konfession: römisch-katholisch

1958-62: Besuch der Volksschule in Kelheim

1962-71: Besuch des Donaugymnasiums Kelheim

1971-78: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Staatsexamen: erfolgreich abgelegt im Mai 1978

